



TITLE:

(特集：PIVMECILLINAMによる尿路感染症の治療) 実験的感染マウスにおけるMecillinamとSulbenicillinとの併用作用について

AUTHOR(S):

荒谷, 春恵; 建石, 英樹

CITATION:

荒谷, 春恵 ...[et al]. (特集：PIVMECILLINAMによる尿路感染症の治療) 実験的感染マウスにおけるMecillinamとSulbenicillinとの併用作用について. 泌尿器科紀要 1980, 26(特集号): 27-35

ISSUE DATE:

1980-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122803>

RIGHT:

実験的感染マウスにおける Mecillinam と Sulbenicillin との併用作用について

広島大学医学部薬理学教室

荒 谷 春 恵
建 石 英 樹

COMBINED EFFECT OF SULBENICILLIN AND MECILLINAM IN EXPERIMENTALLY INFECTED MICE

Harue ARATANI and Hideki TATEISHI

From the Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

Combined effects of sulbenicillin (SBPC) and mecillinam (MPC) were investigated in the mice which were experimentally infected with *E. coli*, *P. rettgeri*, *K. pneumoniae* NH 31 or *K. pneumoniae* TN 1697. The bacilli and drugs were injected i.p. The protecting effects against the infections were expressed as ED₀, ED₂₅, ED₅₀ and ED₇₅. Combined doses of the drugs used were less than that of the ED₅₀ or ED₇₅ of each drug, and the ED₀, ED₂₅, ED₅₀ and ED₇₅ in the combined doses were compared with those in the single doses.

1) In the case of the infected mice with *E. coli*, ED₅₀'s of SBPC and MPC were 470 mg/kg and 520 mg/kg, respectively. The ED₅₀ in the combined doses was calculated as that in 100 mg/kg of SBPC and 40 mg/kg of MPC (2.5:1).

2) In the case of the infected mice with *P. rettgeri*, ED₅₀'s of SBPC and MPC were 27 mg/kg and more than 2,000 mg/kg, respectively. The ED₅₀ in the combined doses was calculated as that in 12.5 mg/kg of SBPC and 100 mg/kg of MPC (1:8.0).

3) In the case of the infected mice with *K. pneumoniae* NK 31, ED₅₀'s of SBPC and MPC were 90 mg/kg and 420 mg/kg, respectively. The ED₅₀ in the combined doses was calculated as that in 12.5 mg/kg of SBPC and 100 mg/kg of MPC (1:8.0).

4) In the case of the infected mice with *K. pneumoniae* TN 1697, ED₅₀'s of SBPC and MPC were 130 mg/kg and 33 mg/kg, respectively. The ED₅₀'s in the combined doses were calculated as the doses of SBPC and MPC in combinations with 17.5 mg/kg and 3.1 mg/kg, 9.6 mg/kg and 6.25 mg/kg, and 6.25 mg/kg and 8.8 mg/kg (5.81:1, 1.54:1 and 1:1.41), respectively.

Therefore, as ED₅₀'s in the combined doses of SBPC and MPC were less than 50% of those in single doses of each drug, it is concluded that the combined effects of these drugs are synergetic or additive.

ま え お き

近時、細菌の細胞壁におけるペニシリン結合タンパクを中心とした、 β -lactam 抗生物質の作用機序が報告^{3,9)}され、mecillinam は細胞形態の維持にかかわる

2に特異的に結合し、一方、sulbenicillin は peptidoglycan 合成の 1Bs, 1A および隔壁形成の 3 と結合すると述べられている。

このような作用機序の異なる抗生物質の併用作用については、*in vitro* での抗菌作用を中心に、2, 3 先

人によって報告^{2,4,12-15)}されており、グラム陰性桿菌での併用は概して相乗的協力作用があると言われている。一方、実験的感染症については、MPC と dicloxacillin¹¹⁾ あるいは SBPC と GM¹⁰⁾ の併用が報告されているが、SBPC と MPC との併用作用に関する記述に接しない。そこで、2, 3 グラム陰性桿菌を実験的に感染させたマウスにおける SBPC と MPC との併用作用を、実験条件をできるだけ *in vitro* を考慮して、その生存率から感染防禦効果を検討した。

実験材料および実験方法

1. 供試薬物

mecillinam (MPC, 武田薬品) および sulbenicillin (SBPC, 武田薬品) を用い、生理食塩液で溶解し、mucin (岸田化学) は生理食塩液で 6% 懸濁液を作った。

2. 供試動物

体重 18~25 g の健常雄性 ddY 系マウス (週齢 6~8) を用い、感染実験を行なうに先立ち、ほぼ 1 週間、一般状態および体重の増加などを観察した。

3. 供試菌

Escherichia coli pyo. (*E. coli*) および *Proteus rettgeri* pyo. (*P. rettgeri*) はいずれも 1978 年に、広島大学医学部附属病院中央臨床検査部において分離されたものならびに *Klebsiella pneumoniae* NK 31 および TN 1697 は武田研究所より、それぞれ分与頂いたものである。

4. 感染実験

上述のグラム陰性桿菌を普通ブイヨン液体培地で 1 夜培養したものを、生理食塩液で所要菌量に希釈し、mucin (最終濃度 3%) 懸濁液と混合し、その 0.5 ml を腹腔内に接種した。

5. 薬物投与法

上記の SBPC および MPC は、菌接種後 30 分に、腹腔内に注射し、併用群では SBPC または MPC のそれぞれ ED₅₀ または ED₇₅ 以下の量と、MPC または SBPC の各 2 倍希釈した投与量 (例えば 3.1, 6.25, 12.5 mg/kg) を併用した。

6. 感染防禦効果について

上述の供試菌感染マウスならびに SBPC または MPC 単独適用群および併用群について、菌接種後 1~4 日間の生存率および体重、一般状態を観察、記録した。生存率より常法にしたがって、SD₅₀ (50% 生存日数) および Lichfield-Wilcoxon 法により、ED₀, ED₂₅, ED₅₀ および ED₇₅ を算出した。

実験成績

1. 単独作用

MPC および SBPC の 3.13~400 mg/kg を、上述 4 種のグラム陰性桿菌感染マウスに投与した際の、感染防禦作用を、1~4 日間の生存率から、ED₀, ED₂₅, ED₅₀ および ED₇₅ ならびに SD₅₀ を算出したものは Table 1, 2, 3 および 4 ならびに Fig. 1, 2 にしめすとおりである。

a. MPC の単独作用

E. coli 感染マウスに MPC 単独適用の際 6.25~400 mg/kg の間では、ほぼ適用量に比例した生存率をしめし、100 mg/kg 以上適用群では 1 日でほとんど生存した。ED₅₀ は 1 日で 74 mg/kg および 4 日で 520 mg/kg ならびに ED₂₅ は 1 日で 13 mg/kg および 4 日で 43 mg/kg であった。その際の SD₅₀ は 100 mg/kg 以上適用群で 1.5 日であり、対照群 (0.6 日) に比べ延命効果がみられた。

P. rettgeri 感染マウスに、MPC 単独適用した際、50~200 mg/kg の間では、ほぼ適用量に比例した生

Table 1 Protecting effects of sulbenicillin, mecillinam and combination against experimental mice infection (*Escherichia coli*)

| ED | time (day) | SBPC | | | MPC | | |
|----|------------|-------|-------------------------|-----------------|---------|---------------------------|-----------------|
| | | alone | combination MPC 50mg/kg | comb./alone (%) | alone | combination SBPC 100mg/kg | comb./alone (%) |
| 0 | 1 | 46.5 | 6.0 | 12.90 | 2.28 | 2.57 | 112.72 |
| | 4 | 38.8 | 28.2 | 72.72 | 2.85 | 4.56 | 160.00 |
| 25 | 1 | 92.0 | 24.5 | 26.63 | 13.0 | 6.8 | 52.31 |
| | 4 | 135.0 | 70.0 | 51.19 | 43.0 | 13.5 | 31.40 |
| 50 | 1 | 182.0 | 100.0 | 54.95 | 74.0 | 18.0 | 24.32 |
| | 4 | 470 | 180 | 38.30 | 520 | 40.4 | 7.77 |
| 75 | 1 | 350 | 400 | 114.29 | 410 | 42.0 | 10.24 |
| | 4 | 1,700 | 460 | 27.06 | 2,000 < | 115.0 | 5.75 > |

Table 2 Protecting effects of sulbenicillin, mecillinam and combination against experimental mice infection (*Proteus rettgeri*)

| (Proteus rettgeri) | | | | | | | | | | | (mg/kg) |
|--------------------|---------------|-------|-------------------|-----------------|---------|--------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|
| ED | time (day) | SBPC | | | MPC | | | | | | |
| | | alone | combination (MPC) | | alone | combination (SBPC) | | | | | |
| | | | 100mg/kg | comb./alone (%) | | 12.5mg/kg | comb./alone (%) | 25mg/kg | comb./alone (%) | 50mg/kg | comb./alone (%) |
| 0 | 1 | 3.5 | 0.1 | 2.86 | 6.25 | 0.1 > | — | 0.1 > | — | 0.1 > | — |
| | 4 | 4.5 | 1.0 | 22.32 | 17.0 | 12.5 | 73.53 | 6.25 | 36.76 | 7.4 | 43.53 |
| 25 | 1 | 7.0 | 0.5 | 6.85 | 35.0 | 1.9 | 5.43 | 0.1 | 0.29 | 0.36 | 1.03 |
| | 4 | 11.0 | 3.5 | 31.82 | 800 | 25.0 | 3.12 | 30.0 | 3.75 | 15.0 | 1.88 |
| 50 | 1 | 14.0 | 2.2 | 15.71 | 200 | 21.0 | 10.50 | 3.0 | 1.50 | 2.1 | 1.05 |
| | 4 | 27.0 | 13.0 | 48.15 | 2,000 < | 100 | 5.0 > | 135 | 6.75 > | 31.0 | 1.55 > |
| 75 | 1 | 28.0 | 9.8 | 35.00 | 1,100 | 2,000 < | 181.8 < | 90.0 | 8.18 | 12.3 | 1.12 |
| | 4 | 66.0 | 43.0 | 65.15 | 2,000 < | 2,000 < | 100 | 650 | 32.5 > | 65.0 | 3.25 > |

Table 3 Protecting effects of sulbenicillin, mecillinam and combination against experimental mice infection (*Klebsiella pneumoniae* NK 31)

| (Klebsiella pneumoniae NK 51) | | | | | | | (mg/kg) |
|-------------------------------|---------------|-------|-----------------------------|--------------------|---------|------------------------------|--------------------|
| ED | time (day) | SBPC | | | MPC | | |
| | | alone | combination MPC 100mg/kg | comb./alone (%) | alone | combination SBPC 100mg/kg | comb./alone (%) |
| 0 | 1 | 2.62 | 0.75 | 28.63 | 0.25 | 0.25 | 1.00 |
| | 4 | 2.50 | 1.22 | 48.80 | 6.25 | 0.20 | 3.20 |
| 25 | 1 | 9.3 | 2.1 | 22.58 | 3.0 | 0.7 | 23.33 |
| | 4 | 15.0 | 3.9 | 26.00 | 57.0 | 0.9 | 1.58 |
| 50 | 1 | 33.0 | 6.0 | 18.18 | 36.0 | 2.0 | 5.56 |
| | 4 | 90.0 | 12.5 | 13.89 | 420 | 4.0 | 0.95 |
| 75 | 1 | 115 | 17.0 | 14.78 | 420 | 5.8 | 1.38 |
| | 4 | 520 | 40.5 | 7.79 | 2,000 < | 18.0 | 0.90 > |

Table 4 Protecting effects of sulbenicillin, mecillinam and combination against experimental mice infection (*Klebsiella pneumoniae* TN 1697)

| (Klebsiella pneumoniae TN 1697) | | | | | | | | | | | (mg/kg) |
|---------------------------------|---------------|-------|-------------------|-----------------|-----------|-----------------|-------|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|
| ED | time (day) | SBPC | | | | | MPC | | | | |
| | | alone | combination (MPC) | | | | alone | combination (SBPC) | | | |
| | | | 6.25mg/kg | comb./alone (%) | 12.5mg/kg | comb./alone (%) | | 6.25mg/kg | comb./alone (%) | 12.5mg/kg | comb./alone (%) |
| 0 | 1 | 2.1 | 0.37 | 17.62 | — | — | 0.4 | 0.4 | 1.00 | — | — |
| | 4 | 13.0 | 1.85 | 13.21 | 1.1 | 7.86 | 0.98 | 1.6 | 163.27 | 0.68 | 69.39 |
| 25 | 1 | 5.4 | 1.1 | 20.37 | — | — | 1.6 | 1.1 | 68.75 | — | — |
| | 4 | 42.0 | 4.2 | 10.00 | 3.5 | 8.33 | 5.6 | 3.8 | 67.86 | 2.15 | 38.39 |
| 50 | 1 | 14.0 | 3.1 | 22.14 | — | — | 6.3 | 3.1 | 49.21 | — | — |
| | 4 | 130.0 | 9.6 | 7.38 | 11.0 | 8.46 | 33.0 | 8.8 | 26.67 | 6.5 | 19.70 |
| 75 | 1 | 36.0 | 8.5 | 23.61 | — | — | 25.0 | 8.3 | 33.20 | — | — |
| | 4 | 420.0 | 21.5 | 5.12 | 35.0 | 8.33 | 185.0 | 21.5 | 11.62 | 20.0 | 10.81 |

存率をしめし、いずれの群でも生存率は50%以下であった。ED₅₀ は1日で 200 mg/kg および4日で 2,000 mg/kg 以上、ならびに ED₂₅ は1日で 35 mg/kg および4日で 800 mg/kg であった。

K. pneumoniae NK 31 感染マウスに、MPC 単独適用した際、25~400 mg/kg の間では、ほぼ適用量に

比例した生存率をしめし、25 mg/kg 以上適用群では1日で 50 %以上生存した。ED₅₀ は1日で 36 mg/kg および4日で 420 mg/kg ならびに ED₂₅ は1日で 3 mg/kg および4日で 57 mg/kg であった。その際の SD₅₀ は0.8~2.7 日で、対照群 (0.4 日) に比べ、延命効果がみられた。

Fig. 1 Protecting effect of
mecillinam against experimental mice infection

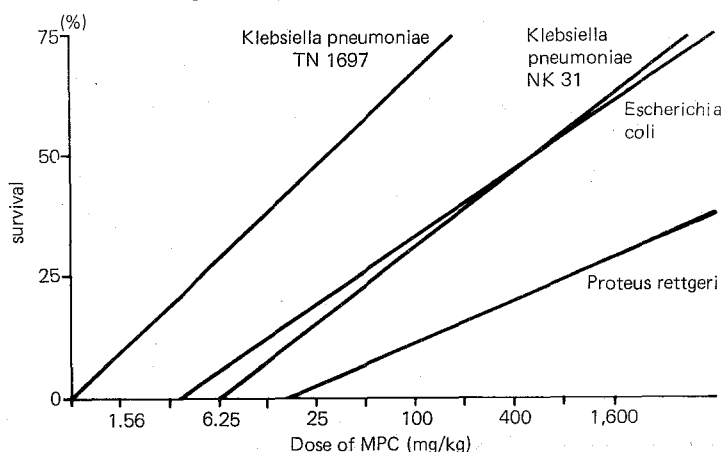
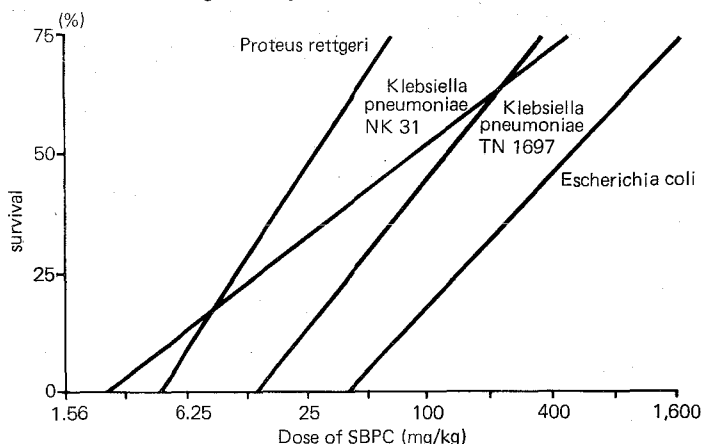


Fig. 2 Protecting effect of
sulbenicillin against experimental mice infection



K. pneumoniae TN 1697 感染マウスに、MPC 単独適用した際、3.13~400 mg/kg の間では、ほぼ適用量に比例した生存率をしめし、1 日では 100 mg/kg 以上適用群で全例生存した。ED₅₀ は 1 日で 6.3 mg/kg および 4 日で 33 mg/kg ならびに ED₇₅ は 1 日で 25 mg/kg および 4 日で 185 mg/kg であった。その際の SD₅₀ は 1.8~4 日以上で、対照群 (1.1 日) に比べ延命効果はあきらかであった。

以上のように、MPC の実験的感染マウスに対する感染防禦作用は、ED₅₀ を中心にみると *K. pneumoniae* TN 1697 > *E. coli* ≥ *K. pneumoniae* NK 31 > *P. rettgeri* の順となり、*E. coli* に対する防禦作用は *P. rettgeri* に対するそれよりもあきらかであり、また、*K. pneumoniae* に対する防禦作用は TN 1697 であきらかであった。

b. SBPC 単独作用

Table 5 Protecting effects of sulbenicillin and
mecillinam against experimental mice infection
Rate of ED (SBPC/MPC)

| ED | time (day) | <i>Escherichia coli</i> | <i>Proteus rettgeri</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> NK 31 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> TN 1697 |
|----|---------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|
| 0 | 1 | 20.20 | 0.56 | 10.40 | 5.25 |
| | 4 | 13.38 | 0.26 | 0.40 | 13.27 |
| 25 | 1 | 7.08 | 0.20 | 3.10 | 3.38 |
| | 4 | 3.14 | 0.014 | 0.26 | 7.50 |
| 50 | 1 | 2.46 | 0.070 | 0.92 | 2.22 |
| | 4 | 0.90 | 0.014 | 0.21 | 3.94 |
| 75 | 1 | 0.85 | 0.025 | 0.27 | 1.44 |
| | 4 | 0.85 | 0.033 | 0.26 | 2.27 |

E. coli 感染マウスに SBPC 単独適用した際、50, 100 および 200 mg/kg の間では、適用量にほぼ比例した生存率をしめし、200 mg/kg 適用群の生存率は 1 日ではほぼ 50% であった。ED₅₀ は 1 日で 182 mg/kg お

よび4日で 470 mg/kg ならびに ED_{25} は1日で 92 mg/kg および4日で 135 mg/kg あった。その際の SD_{50} は 200 mg/kg 適用群で1.5日で対照群より、やや延長する程度であった。

P. rettgeri 感染マウスに SBPC 単独適用した際、6.25~200 mg/kg の間では、適用量にはほぼ比例した生存率をしめし、50 mg/kg 以上適用群では1日で全例生存し、200 mg/kg 適用群では4日でほとんど生存した。 ED_{50} は1日で 14 mg/kg および4日で 27 mg/kg ならびに ED_{75} は1日で 28 mg/kg および4日で 66 mg/kg であった。その際の SD_{50} は 0.9~4 日以上であり、対照群 (0.5 日) に比べ、延命効果はあきらかである。

K. pneumoniae NK 31 感染マウスに、SBPC 単独適用した際、12.5~400 mg/kg の間ではほぼ適用量に比例した生存率をしめし、400 mg/kg 適用群では1日で全例生存した。 ED_{50} は1日で 33 mg/kg および4日で 90 mg/kg ならびに ED_{75} は1日で 115 mg/kg および4日で 520 mg/kg であった。その際の SD_{50} は 0.7~4 日であり、対照群に比べ、延命効果がみられた。

K. pneumoniae TN 1697 感染マウスに、SBPC 単独適用の際、12.5~400 mg/kg の間では、ほぼ適用量に比例した生存率をしめし、100 mg/kg 以上適用群では1日で全例生存した。 ED_{50} は1日で 14 mg/kg および4日で 130 mg/kg ならびに ED_{75} は1日で 36 mg/kg および4日で 420 mg/kg であった。その際の SD_{50} は 100 mg/kg 以上適用群で1.85~4 日以上であり、対照群に比べ延命効果がみられた。

以上のように、SBPC の実験的感染マウスに対する防禦作用は、 ED_{50} を中心にみると、*P. rettgeri* > *K. pneumoniae* NK 31 > *K. pneumoniae* TN 1697 > *E. coli* の順となり、*Proteus* に対する防禦作用があきらかで、*E. coli* に対する作用は著明ではない。

E. coli など4種のGNBに対するSBPCとMPCとの ED_0 , ED_{25} , ED_{50} および ED_{75} の比は、Table 5 にしめすように、 ED_{50} でみると、*P. rettgeri* で0.014, *K. pneumoniae* NK 31 で0.21, *E. coli* で0.9および*K. pneumoniae* TN 1697 で3.94である。したがって、その抗菌作用におけると同様の、*in vivo* での感染防禦作用がみられた。

2. 併用作用

MPC および SBPC の各単独作用での ED_{50} (あるいは ED_{75}) 以下の量における両薬物併用時の感染防禦作用を、各単独作用と比較し、Table 1, 2, 3 および4ならびに Fig. 3 および4にしめす成績を得た。

a. *E. coli* の場合

MPC 50 mg/kg (ED_{50} の10.6%) と SBPC 12.5~100 mg/kg との併用群での SBPC の ED_{50} は1日で 100 mg/kg (単独群の54.95%) および4日で 180 mg/kg (単独群の38.3%) ならびに SBPC 100 mg/kg (ED_{50} の21.3%) と MPC 3.1~100 mg/kg 併用群での MPC の ED_{50} は1日で 18 mg/kg (単独群の24.32%) および4日で 40.4 mg/kg (単独群の7.77%) となった。

その際の SD_{50} はそれぞれ0.5~1.0日および0.8~2日で延命効果には著明な改善はみられなかった。

b. *Proteus rettgeri* の場合

Fig. 3 Protecting effects of sulbenicillin combined with mecillinam against experimental mice infection

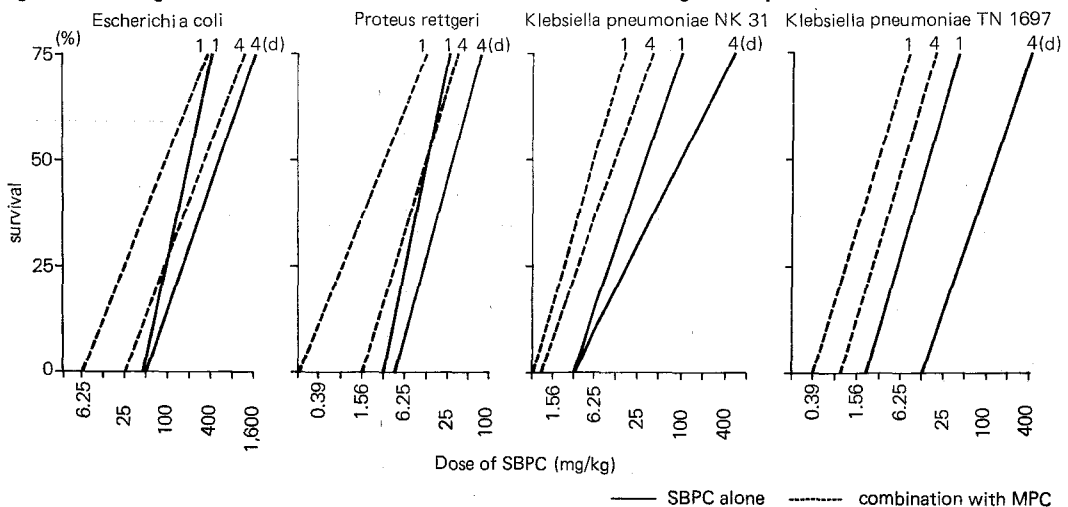
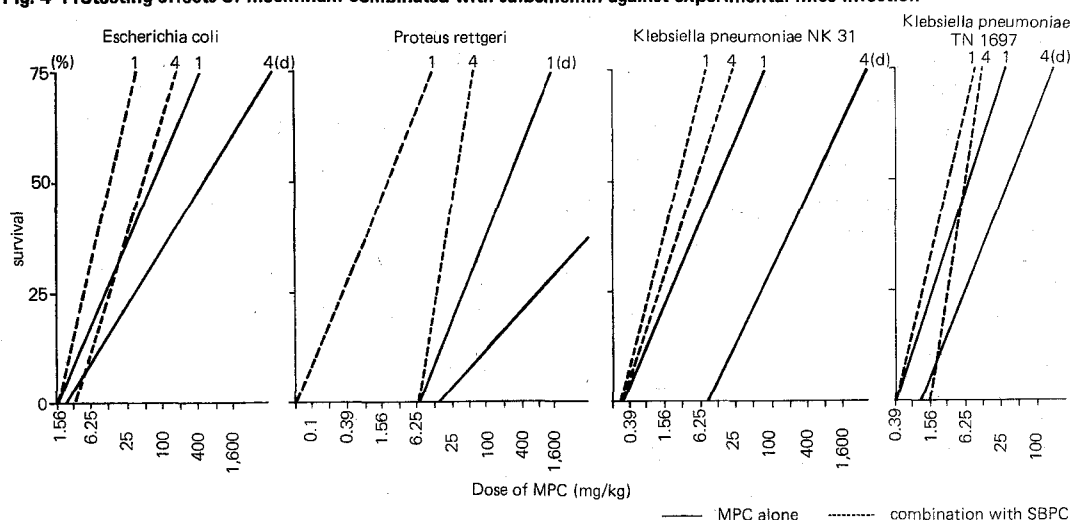


Fig. 4 Protecting effects of mecillinam combined with sulbenicillin against experimental mice infection



MPC 100 mg/kg (ED_{50} の 5%) と SBPC 3.13~100 mg/kg との併用群での SBPC の ED_{50} は、1日 で 2.2 mg/kg (単独群の 15.71%) および 4日 で 13 mg/kg (単独群の 48.15%) ならびに SBPC 12.5, 25 および 50 mg/kg (ED_{50} の 46.3% ならびに ED_{75} の 37.9 および 75.8%) と MPC 1.56~100 mg/kg との併用群の MPC の ED_{50} は、1日 で 21 mg/kg (単独群の 10.5%) および 4日 で 100 mg/kg (単独群の 5% 以下) MPC の ED_{75} は 1日 で 90 mg/kg (単独群の 8.18%) および 650 mg/kg (単独群の 32.5%) となった。その際の SD_{50} は MPC 100 mg/kg と SBPC 25 mg/kg および MPC 12.5 mg/kg と SBPC 50 mg/kg との併用群で 4 日以上であった。

c. *K. pneumoniae* NK 31 の場合

MPC 100 mg/kg (ED_{50} の 23.8%) と SBPC 12.5~100 mg/kg との併用群での SBPC の ED_{50} は、1日 で 6.0 mg/kg (単独群の 18.18%) および 4日 で 12.5 mg/kg (単独群の 13.89%) ならびに SBPC 100 mg/kg (ED_{75} の 19.23%) と MPC 12.5~100 mg/kg との併用群での MPC の ED_{75} は、1日 で 5.8 mg/kg (単独群の 1.38%) および 4日 で 18 mg/kg (単独群の 0.9% 以下) となった。その際の SD_{50} は MPC 100 mg/kg と SBPC 25 mg/kg および MPC 12.5 mg/kg と SBPC 100 mg/kg との併用群で 4 日以上であった。

d. *K. pneumoniae* TN 1697 の場合

MPC 6.25 および 12.5 mg/kg (ED_{50} の 18.9 および 37.8%) と SBPC 3.13~100 mg/kg との併用群での SBPC の ED_{50} は、1日 で 3.1 mg/kg (単独群の 22.14%) ならびに 4日 で 9.6 および 11.0 mg/kg (単独群の

7.38 および 8.46%), つぎに, SBPC 6.25 および 12.5 mg/kg (ED_{50} の 4.8 および 9.6%) と MPC 1.56~25 mg/kg との併用群での MPC と ED_{50} は、1日 で 3.1 mg/kg (単独群の 49.2%) ならびに 4日 で 8.8 および 6.5 mg/kg (単独群の 26.67 および 19.70%) となった。その際の SD_{50} は MPC 6.25 および 12.5 mg/kg と SBPC 1.56 mg/kg 以上との併用群で 4 日以上であった。

以上のように, SBPC と MPC との各 ED_{50} あるいは ED_{75} 以下の量での併用群における, 感染防禦作用は, その量-作用曲線が, 単独群に比べ左方移動, すなわち少量側にあり, その ED_{50} あるいは ED_{75} はそれぞれ単独群の 50% 以下となり, SD_{50} は *E. coli* を除き, 延命効果がみられた。

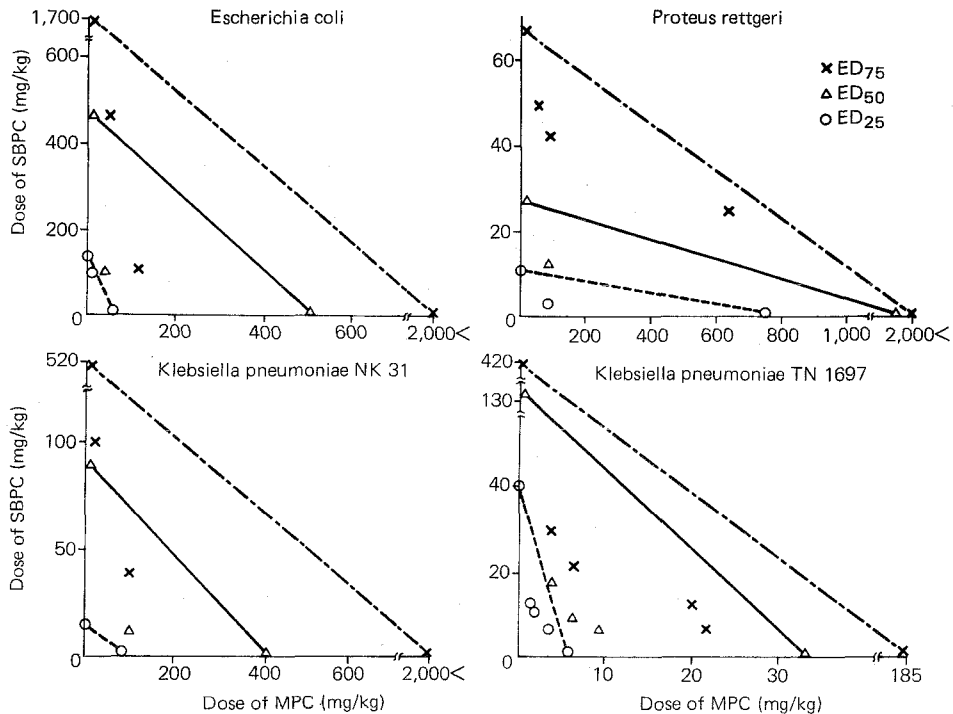
考 察

E. coli などグラム陰性桿菌感染マウスに対する感染防禦作用における MPC と SBPC との併用作用を検討した。

実験条件は *in vitro* に近い状態, すなわち, 薬物の体内動態, 例えば吸収, 代謝や排泄¹⁶⁾などの因子の介入を避けるために, 菌接種および薬物適用経路を腹腔内とし, 菌接種から薬物適用までの時間も 30 分とした。

まず, 単独適用群での感染防禦作用は, いずれも dose-response がみられ, SBPC の作用は *P. rettgeri* > *K. pneumoniae* NK 31 > *K. pneumoniae* TN 1697 > *E. coli* および MPC の作用は *K. pneumoniae* TN 1697 > *E. coli* > *K. pneumoniae* NK 31 > *P. rettgeri* の順となる。両薬物の ED を比較したものが, Table 5 であ

Fig. 5 Protecting effects of combination sulbenicillin and mecillinam against experimental mice infection



る。

ED₅₀ でみると、*E. coli* では1日で2.46および4日で0.90であるのに対し、*P. rettgeri* では1日で0.07および4日で0.014である。また、*K. pneumoniae* ではNK 31での1日で0.92および4日で0.21ならびにTN 1697での1日で2.22および4日で3.94であり、*P. rettgeri* と *K. pneumoniae* NK 31とはSBPCおよび*E. coli* と *K. pneumoniae* TN 1697とはMPCにより感受性が強く、*in vitro*での抗菌作用とほぼ一致する。

なお、1日と4日での感染防禦作用およびその比からみて、併用時は4日の場合が、単独群との差がきらかであることから、以下の考察においては4日での成績を中心に考えることとする。

ところで、薬物併用の効果の批判に関し、Bürgi⁵⁾、Gaddum³⁾およびAriens¹⁾などの著述がある。私もはその量-作用曲線が単独作用に比べ、併用群では少量側に、いわゆる左方に移動することを確かめた。その際ED₀は、MPCの量-作用曲線では、単独群と併用群では近似しているが、SBPCの量-作用曲線では単独群と併用群では平行移動している。したがって、MPCとSBPCの濃度比の差により、このよう

な結果となると考えると、細胞壁での両薬物の作用機序に由来するものと思われる。

つぎに、Gaddum³⁾の図式にならい、両薬物の単独群および併用群でのED₂₅、ED₅₀およびED₇₅をまとめたものがFig. 5である。相乗作用をしめした両薬物の量およびその比は、*E. coli*の場合のED₇₅はSBPC 100, 460 mg/kgとMPC 115, 50 mg/kg (1:1.15, 9.20:1)、ED₅₀はSBPC 100 mg/kgとMPC 40 mg/kg (2.5:1)およびED₂₅はSBPC 100 mg/kgとMPC 13.5 mg/kg (7.41:1)であった。

*P. rettgeri*の場合のED₇₅はSBPC 25, 43, 50 mg/kgとMPC 650, 100, 65 mg/kg (1:26.0, 1:2.33, 1:1.30)、ED₅₀はSBPC 12.5 mg/kgとMPC 100 mg/kg (1:8.0)およびED₂₅はSBPC 3.5 mg/kgとMPC 100 mg/kg (1:28.57)であった。

K. pneumoniae NK 31の場合のED₇₅はSBPC 40.5, 100 mg/kgとMPC 100, 18 mg/kg (1:2.47, 5.29:1)およびED₅₀はSBPC 12.5 mg/kgとMPC 100 mg/kg (1:8.0)であった。

K. pneumoniae TN 1697の場合のED₇₅はSBPC 29.5, 21.5, 12.5, 6.25 mg/kgとMPC 3.13, 6.25, 20, 21.5 mg/kg (9.46:1, 3.44:1, 1:1.60, 1:3.44),

ED₅₀ は SBPC 6.25, 9.6, 17.5 mg/kg と MPC 8.8, 6.25, 3.13 mg/kg (1:1.41, 1.54:1, 5.81:1) および ED₂₅ は SBPC 6.25, 10.5, 12.5 mg/kg と MPC 3.8, 3.13, 2.15 mg/kg (1.64:1, 3.37:1, 5.81:1) であった。

これらの組合せにおける ED₅₀ での各併用量の単独群との比は, *E. coli* の場合 SBPC の21.27%と MPC の7.77%, *P. rettgeri* の場合 SBPC の48.29%と MPC の5%以下, *K. pneumoniae* NK 31 の場合 SBPC の13.88%と MPC の23.8%および *K. pneumoniae* TN 1697 の場合 SBPC の4.80, 7.38, 13.46%と MPC の26.67, 18.93, 9.48%である。

いまその和をみると, *E. coli* に対しては29.04%, *P. rettgeri* に対しては51.29%以下, *K. pneumoniae* NK 31 に対しては37.68%および *K. pneumoniae* TN 1697 に対しては31.47, 26.31, 22.94%であり, 併用効果が相乗的協力作用であることがうかがわれる。

一方, 延命効果は, *E. coli* 感染マウスを除き, SD₅₀ は4日以上であった。

本実験結果から各感染群での併用効果を, 単独作用の場合のように序列をつけることは困難であるが, 上述で ED₅₀ の比, ED₂₅ での併用効果の有無および SD₅₀ などを総合して, 強いて言うならば, *K. pneumoniae* TN 1697 と *P. rettgeri* は *E. coli* と *K. pneumoniae* NK 31 よりも相乗的であると考えられる。したがって, 単独適用の場合は *in vitro* の抗菌作用^{6,7,17)} をよく反映しているのに対し, 併用適用の場合必ずしも単独適用のそれと軌を一にしない点は興味深い。

なお, 単独作用で MPC や SBPC が効果的でない場合, 例えばそれぞれ *P. rettgeri* および *E. coli* でも併用が効果的であることは, その機序を抗菌作用だけでなく, 食菌作用などの生体防禦反応の場ともからみあっているものと思惟するものである。

ま と め

mecillinam (MPC) と sulbenicillin (SBPC) との併用作用を, 実験的感染マウス (*E. coli*, *P. rettgeri*, *K. pneumoniae* NK 31 および *K. pneumoniae* TN 1697) について検討した。菌接種および薬物適用経路は腹腔内投与とした。

感染防禦作用は, 生存率から ED₀, ED₂₅, ED₅₀ および ED₇₅ を求めた。併用薬物量はそれぞれの ED₅₀ または ED₇₅ 以下とし, その際の ED₀, ED₂₅, ED₅₀ および ED₇₅ を, 単独作用のそれと比較した。

1) *E. coli* 感染マウスの場合, ED₅₀ は SBPC で 470 mg/kg および MPC で 520 mg/kg であり, 併用

群では SBPC 100 mg/kg と MPC 40 mg/kg (2.5:1) であった。

2) *P. rettgeri* 感染マウスの場合, ED₅₀ は SBPC で 27 mg/kg および MPC で 2,000 mg/kg 以上であり, 併用群では SBPC 12.5 mg/kg と MPC 100 mg/kg (1:8.0) であった。

3) *K. pneumoniae* NK 31 感染マウスの場合, ED₅₀ は SBPC で 90 mg/kg および MPC で 420 mg/kg であり, 併用群では SBPC 12.5 mg/kg と MPC 100 mg/kg (1:8.0) であった。

4) *K. pneumoniae* TN 1697 感染マウスの場合, ED₅₀ は SBPC で 130 mg/kg および MPC で 33 mg/kg であり, 併用群では SBPC 17.5, 9.6 および 6.25 mg/kg と MPC 3.1, 6.25 および 8.8 mg/kg との各群 (5.81:1, 1.54:1 および 1:1.41) であった。したがって, SBPC と MPC との併用群での ED₅₀ は単独群の50%以下であり, 相乗~相加的協力作用をみとめた。

本研究の要旨は, 昭和55年6月19日, 第28回日本化学療法学会総会において報告した。

引 用 文 献

- 1) Ariens, E. J.: Molecular pharmacology. Academic Press. New York and London 1964.
- 2) Baltimore, R. S., Klein, J. O., Wilcox, C. & Finland, M.: Synergy of mecillinam with penicillins and cephalosporins against *Proteus* and *Klebsiella* with observation on combinations with other antibiotics and against other bacterial species. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 701~705, 1976.
- 3) Gaddum, J. H.: Pharmacology. 2nd ed. Oxford Univ. Press Inc., 1944.
- 4) 片岡陳正・柳田潤一郎・稲垣さとみ: Mecillinam と sulbenicillin の併用に関する基礎的検討。基礎と臨床, 13: 433~447, 1977.
- 5) 加藤隆一・清水直吾: 薬物併用, 薬効と副作用。中外医学社, 1979.
- 6) 川辺晴英・福岡義和・林 敏雄・沢田洋介・斎藤和子・三松 進: Mecillinam に関する基礎的検討。Chemotherapy, 25: 12~19, 1977.
- 7) Lund, F. & Tybring, L.: 6B-Amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. *Nature New Biol.*, 236: 135~137, 1972.
- 8) 松橋通生・野口 浩・玉城成夫: ペニシリン結合蛋白質。Chemotherapy, 27(6): 827~839, 1979.

- 9) 松橋通生：ペニシリン結合蛋白質。最新医学, **34**(7): 1466~1470, 1979.
- 10) 中沢昭三・大槻雅子・西野武志・中尾雅文：緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体抗生物質との併用に関する細菌学的研究. *Chemotherapy*, **23**: 3201~3209, 1975.
- 11) 中沢昭三・西野武志・後藤直正・米水かつみ・横手昌子・杉原芳樹・山田作夫：新しい β -lactam 系抗生物質 pivmecillinam および mecillinam に関する細菌学的研究. *Chemotherapy*, **25**: 28~45, 1977.
- 12) Neu, H. C.: Synergy of mecillinam, a betaamido-penicillanic acid derivative, combined with beta-lactam antibiotics., *Antimicrob. Agents & Chemother.*, **10**: 535~542, 1976.
- 13) Tybring, L.: Mecillinam (FL-1060), a 6B-amidinopenicillanic acid derivative: In vitro evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.*, **8**: 266~270, 1975.
- 14) Tybring, L., & Melchor, N. H.: Mecillinam (FL-1060), a 6B-amidinopenicillanic acid derivative: Bactericidal action and synergy in vitro. *Antimicrob. Agents & Chemother.*, **8**: 271~279, 1975.
- 15) 生方公子・高橋洋子・紺野昌俊・藤井良知：Mecillinam と penicillin あるいは cephalosporin 系薬剤との併用効果について. *Chemotherapy*, **26**: 351~360, 1978.
- 16) 植村家頭・常盤知宣・門脇久治・小池倫代：Pivmecillinam の代謝に関する研究. *Chemotherapy*, **25**: 115~122, 1977.
- 17) 山崎俊幸・林 良吾・土屋院司：Pivmecillinam の in vivo 抗菌作用について. *Chemotherapy*, **25**: 87~93, 1977.